

12X
Benson

10-54-85

#3



IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re application of

ATSUMI et al

Serial No. 769,746

Filed: August 27, 1985

For: NEW CEPHALOSPORIN COMPOUNDS AND
THE PRODUCTION THEREOF

)
)
) Art Unit: 122
)
)
)

LETTER

Honorable Commissioner of Patents and Trademarks
Washington, D. C.

RECEIVED

NOV 25 1985

GROUP 12C

S I R:

Applicant hereby claims the priority date of the attached
Japanese Patent Applications Nos. 186464/84 and 157005/85 under
the provisions of 35 USC 119.

Respectfully submitted,

LARSON AND TAYLOR

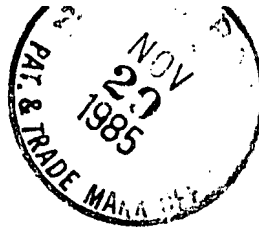
By

Thomas P. Sarro
Registration No. 19,396

727-23rd Street, South
Arlington, Virginia 22202

(703) 920-7200

November 20, 1985



日 本 国 特 許 庁

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

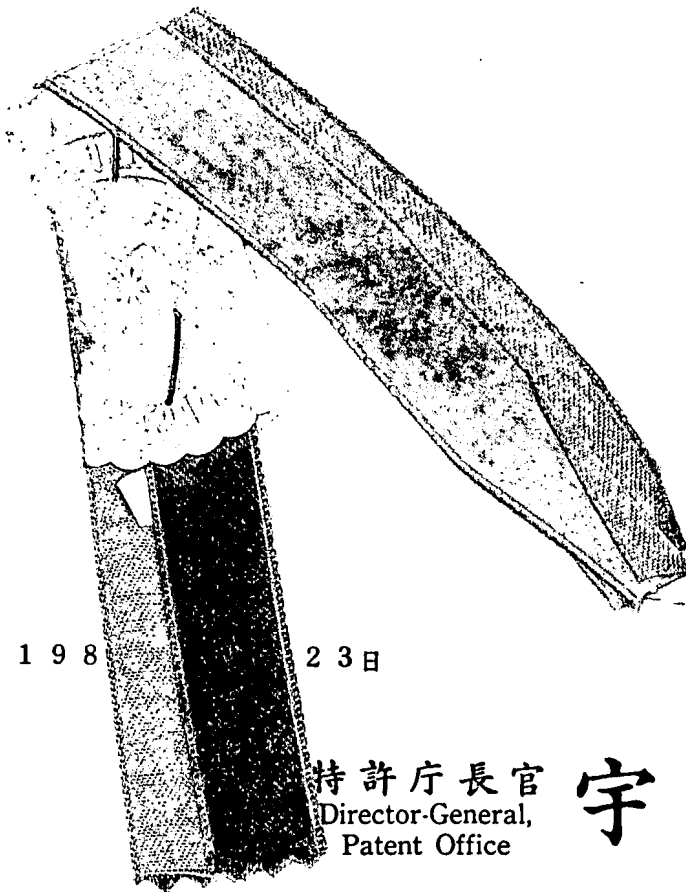
"Ribbon Cut by Certification Branch"

別紙添付の書類は下記の出願書類の謄本に相違ないことを証明する。
This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 1 9 8 4 年 9 月 7 日

出 願 番 号
Application Number: 昭和 5 9 年 特 許 願 第 1 8 6 4 6 4 号

出 願 人
Applicant(s): 明 治 製 菓 株 式 会 社



1 9 8 2 3 日

特許庁長官
Director-General,
Patent Office

宇 賀 道 郎



第 号

9,500円 特 許 願

昭和 59 年 9 月 7 日

特 許 庁 長 官 殿

1. 発明の名称

新規セフアロスポリン化合物

2. 発 明 者

住 所 神奈川県横浜市港北区^{ヒヨシ}日吉 3 - 16 - 11

氏 名 アツ ミ クニ オ 夫 外 4 名
渥 美 國 夫

3. 特許出願人

住 所 東京都中央区京橋二丁目 4 番 16 号

(609) 名 称 明 治 製 菓 株 式 会 社

代表者 中 川 赴

4. 代 理 人

〒105 住 所 東京都港区西新橋 1 丁目 1 番 15 号
物産ビル別館 電 話 (591) 0 2 6 1

(6645) 氏 名 八 木 田 茂 外 2 名

5. 添付書類の目録

- | | |
|-------------------|----------------|
| (1) 明細書 | 1 通 |
| (2) 図面 | 1 通 |
| (3) 委任状 | 1 通 |
| (4) 願書副本 | 1 通 |

本行削除

6. 前記以外の発明者，代理人

(1) 発明者

住所 神奈川県川崎市幸区古川町 156
フルカワチヨウ
メイカコーポ 1 - 205

氏名 ^{サカ}坂 ^{ガミ}上 ^{ケン}健 ^ジ司

住所 神奈川県横浜市緑区しらとり台 23 - 3

氏名 ^{ニシ}西 ^{ハタ}端 ^{ケン}健

住所 東京都目黒区碑文谷 2 - 9 - 22
^{ヒ モンヤ}

氏名 ^{ヨシ}吉 ^ダ田 ^{タカシ}隆

住所 東京都新宿区市谷田町 1 - 13

氏名 ^{フカ}深 ^ツ津 ^{シュン}俊 ^{ゾウ}三

(2) 代理人

住所 東京都港区西新橋 1 丁目 1 番 15 号
物産ビル別館

氏名 浜 野 孝 雄

同所 森 田 哲 二

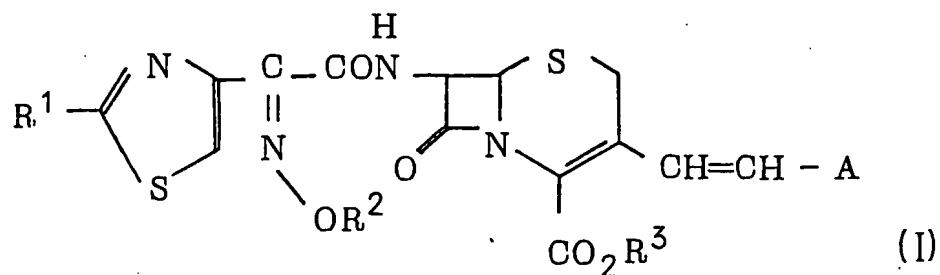
明 細 書

1. 発明の名称

新規セファロスポリン化合物

2. 特許請求の範囲

1. 次式(I)



[式中、 R^1 はアミノ基又は保護されたアミノ基であり； R^2 は低級アルキル基、カルボキシメチル基又は保護されたカルボキシメチル基であり； R^3 は水素原子、塩生成カチオン又はカルボキシル基保護基であり；そしてAは置換基を有していてもよいフェニル基、置換基を有していてもよいフリル基、置換基を有していてもよいチアゾリル基又は置換基を有していてもよい3-低級アルキルチアゾリオ基を表わす] で示されるセフェム化

合物（シン異性体）又はその塩又はそのエステル。

2. A がフェニル、オルソ－フルオロフェニル、5－ニトロ－2－フェニル、2－フリル、4－メチルチアゾール－5－イル又は3,4－ジメチル－5－チアゾリオ基であり、 R^2 がメチル基である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

3. A が4－メチルチアゾール－5－イル基であり、 R^2 がカルボキシメチル基である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は新規な β －ラクタム系抗菌剤及びその医薬として許容される塩及びエステル類に関する。さらに詳細には、本発明は抗菌活性を有する新規なセファロスポリン系化合物及びその医薬として許容される塩及びエステル並びにその製造法に関する。

従来の技術及び問題点

本発明化合物の近縁の β －ラクタム系化合物としては、たとえば、特開昭55-124790号

公報、特開昭 56-122388 号公報及び特開昭 59-76088 号公報に記載されるとき化合物が知られている。これらの化合物も本発明化合物と同様に β -置換ビニル側鎖を有するが、本発明化合物は、これら既知の類縁化合物と側鎖の置換基が相違する新規セファロスポリンである。

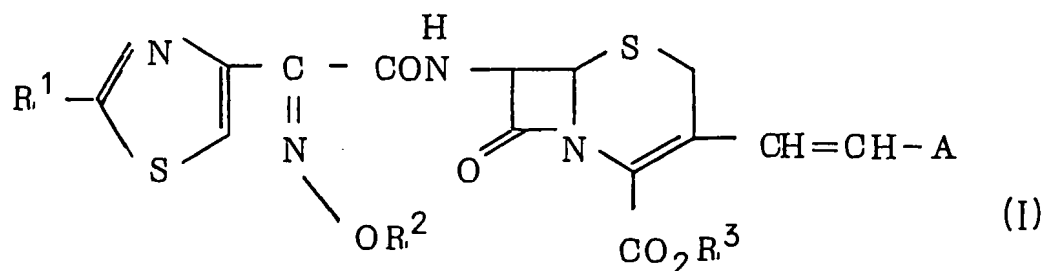
セファロスポリン系抗生物質はグラム陽性菌、グラム陰性菌に対し広い抗菌活性を示し、すでに種々の半合成セファロスポリン系化合物が市販され、各種感染性疾病の治療剤として臨床的に用いられている。しかしながら、これらの化合物の中で緑膿菌や変形菌に対して抗菌活性を示す治療剤は数少ない。またこれらの化合物は耐性菌により産生される β -ラクタマーゼに対して不安定であり、現在臨床上問題とされている耐性菌に対する抗菌活性が低い等の欠点がある (W. E. Wick

“Cephalosporins and Penicillins, Chemistry and Biology”, E. H. Flynn 編, Academic Press, New York, N. Y., 1972, 第 1/1 章)。

問題点を解決するための手段、作用及び効果

本発明者らは後記一般式(I)で示される新規セフアロスポリン系化合物を合成し、それらがきわめて広範囲の抗菌スペクトルを有し、グラム陽性菌のみならず、グラム陰性菌及びさらに耐性菌に対しても強い抗菌活性を示すことを見い出して本発明を完成した。

したがって本発明は、次式(I)



〔式中、 R^1 はアミノ基又は保護されたアミノ基を； R^2 は低級アルキル基、カルボキシメチル基又は保護されたカルボキシメチル基を； R^3 は水素原子、塩生成カチオン又はカルボキシル基保護基を；そしてAは置換基を有していてもよいフェニル基、置換基を有していてもよいフリル基、置換基を有していてもよいチアゾリル基又は置換基を有していてもよい3-低級アルキルチアゾリオ

基を表わす〕で表わされる新規セフアロスポリン系化合物（シン異性体）及びその医薬として許容される塩及びエステルを提供するものである。

本発明化合物には置換ビニル基の置換基の位置に依存する（E）及び（Z）の異性体があり、本発明は（E）異性体、（Z）異性体又はそれらの混合物を包含する。上記及び下記の説明において種々の定義に含まれる適当な例について詳細に説明するとつぎのとおりである。

「低級」なる語は特にことわらない限り炭素原子 1 ～ 6 個を意味するものとする。アミノ基の保護基とは第 3 級ブトキシカルボニル基のごときアルコキシカルボニル基又はホルミル、クロロアセチルのごときアシル基もしくはトリチル基など、酸加水分解等により容易に脱離できる通常のアミノ保護基である。 R^3 が塩生成カチオンである場合、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩等のカチオンが挙げられる。また R^3 がカルボキシル保護基である場合、かゝる保護基としてはアリール基、低級アルキル基、低級アル

コキシメチル基、低級アルキルチオメチル基、低級アルカノイルオキシメチル基等、通常セフアロスポリンに用いられる保護基が挙げられる。さらに生体内で加水分解し、除去し得る代謝上不安定な保護基も含まれ、このような保護基の例としては低級アルコキシカルボニルオキシアルキル基、低級アルキルカルボニルオキシアルキル基及び置換基を有していてもよい(2-オキソ-, 3-ジオキソレン-4-イル)メチル基などが挙げられる。

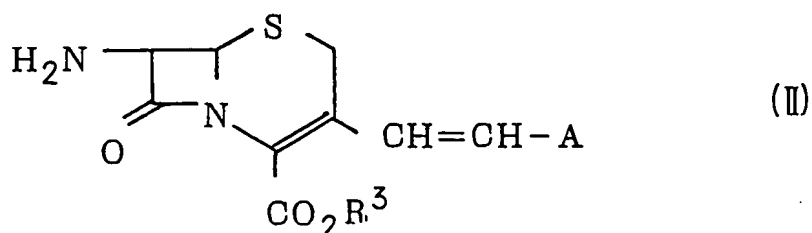
基Aの「置換されていてもよいフェニル基」としては、フェニル基又は低級アルキル置換フェニル基(たとえばp-トリル)、ハロゲン化フェニル基(たとえばo-フルオロフェニル)、低級アルコキシフェニル基(たとえばp-アニシル)等が挙げられる。また、「置換されていてもよいフリル基」としては、2-フリル、3-フリル、5-ニトロ-2-フリル基等が挙げられる。また「置換されていてもよいチアゾリル基」としては、4-メチル-チアゾール-5-イル基、4-チア

ゾリル基、5-チアゾリル基、2-チアゾリル基
 等が挙げられる。また「置換されていてもよい3
 -低級アルキルチアゾリオ基」としては3,4-
 ジメチル-5-チアゾリオ基等が挙げられる。

本発明の化合物はつぎの方法によつて製造し得
 る。

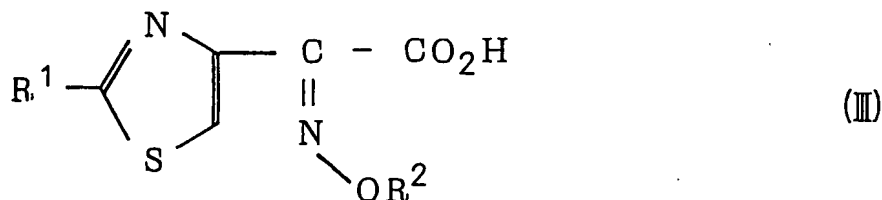
方法 /

次式 (II)



〔式中、 R^3 及び A は前記と同意義である〕で示
 される化合物もしくはそのアミノ基における反応
 性誘導体又はそれらの塩に、

次式 (III)



〔式中、 R^1 及び R^2 は前記と同意義である〕で示される化合物もしくはそのカルボキシル基における反応性誘導体又はそれらの塩を反応せしめることによつて製造できる。

化合物(Ⅱ)のアミノ基における反応性誘導体の適当な例としては、化合物(Ⅱ)とアルデヒド、ケトンなどのようなカルボニル化合物との反応によつて生成したシッフ塩基型のイミノ又はその互変異性であるエナミン型異性体；化合物(Ⅱ)とビス(トリメチルシリル)アセトアミドなどのようなシリル化合物との反応によつて得られたシリル誘導体；化合物(Ⅱ)と三塩化リン又はホスゲンとの反応によつて生成した誘導体などが挙げられる。

化合物(Ⅱ)および(Ⅲ)の適当な塩としては、有機酸との塩（たとえば酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩など）又は無機酸との塩（たとえば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩など）のような酸付加塩；アルカリ金属塩又はアルカリ土類金属塩（たとえばナトリウム塩、カリウム塩、カルシウ

ム塩、マグネシウム塩など)のような金属塩；アンモニウム塩；有機アミン塩（たとえばトリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩など）などが挙げられる。

化合物(Ⅳ)のカルボキシル基における反応性誘導体の適当な例としては、酸ハロゲン化物、酸アジド、酸無水物、活性アミド、活性エステルなどが挙げられ、さらに詳細には、酸塩化物、酸臭化物；置換リン酸（たとえばジアルキルリン酸、フェニルリン酸、ジフェニルリン酸、ジベンジルリン酸、ハロゲン化リン酸など）、ジアルキル亜リン酸、亜硫酸、チオ硫酸、硫酸、炭酸アルキル（たとえば炭酸メチル、炭酸エチルなど）、脂肪族カルボン酸（たとえばピバリン酸、吉草酸、イソ吉草酸、2-エチル酢酸、トリクロロ酢酸など）又は芳香族カルボン酸（たとえば安息香酸など）のような酸との混合酸無水物；対称酸無水物；イミダゾール、4-置換イミダゾール、ジメチルピラゾール、トリアゾール又はテトラゾールとの活性アミド；又は活性エステル（たとえばシアノメチ

ルエステル、メトキシメチルエステル、ジメチル
イミノメチル $\left[\left(\text{CH}_3 \right)_2 \overset{+}{\text{N}} = \text{CH} - \right]$ エステル、ビ
ニルエステル、プロパルギルエステル、p-ニト
ロフェニルエステル、2, 4-ジニトロフェニル
エステル、トリクロロフェニルエステル、ペンタ
クロロフェニルエステル、メシルフェニルエステ
ル、フェニルアゾフェニルエステル、フェニルチ
オエステル、p-ニトロフェニルチオエステル、
p-クレジルチオエステル、カルボキシメチルチ
オエステル、ピラニルエステル、ピリジルエステ
ル、ピペリジルエステル、8-キノリルチオエステ
ルなど)、もしくはN-ヒドロキシ化合物(た
とえば、N, N-ジメチルヒドロキシルアミン、
N-ヒドロキシ-2-(1H)-ピリドン、N-
ヒドロキシスクシンイミド、N-ヒドロキシフタ
ルイミド、N-ヒドロキシ-6-クロロ-1H-
ベンゾトリアゾールなど)とのエステルなどが挙
げられる。

これらの反応性誘導体は使用すべき反応剤化合
物(Ⅲ)の種類によつて適宜選択される。

この化合物(Ⅲ)と(Ⅳ)との反応は、通常、水、アセトン、ジオキサン、アセトニトリル、クロロホルム、塩化メチレン、塩化エチレン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、N, N - ジメチルホルムアミド、ピリジンのような慣用溶媒又はこの反応に悪影響を与えない他の有機溶媒中で行われる。これらの溶媒は水と混合して使用してもよい。

この反応において、化合物(Ⅳ)を遊離酸の形又は塩の形で使用する場合、縮合剤の存在下に反応を行うのが望ましく、このような縮合剤としては、たとえば N, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド；N - シクロヘキシル - N' - モルホリノエチルカルボジイミド；N - シクロヘキシル - N' - (4 - ジエチルアミノシクロヘキシル)カルボジイミド；N, N' - ジエチルカルボジイミド；N, N' - ジイソプロピルカルボジイミド；N - エチル - N' - (3 - ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド；N, N - カルボニルビス(2 - メチルイミダゾール)；ペンタメチレンケテン - N - シクロヘキシルイミン；ジフェニルケテン -

N - シクロヘキシルイミン；エトキシアセチレン；
ノ - アルコキシ - ノ - クロロエチレン；亜リン
酸トリアルキル；ポリリン酸エチル；ポリリン酸
イソプロピル；オキシ塩化リン；三塩化リン；塩
化チオニル；塩化オキザリル；トリフェニルホス
フィン；2 - エチル - 7 - ヒドロキシベンズイソ
キサゾリウム塩；2 - エチル - 5 - (m - スルホ
フェニル) イソキサゾリウムヒドロキシド分子内
塩；ノ - (p - クロロベンゼンスルホニルオキシ)
- 6 - クロロ - ノ H - ベンゾトリアゾール；ジ
メチルホルムアミドと塩化チオニル、ホスゲン、
オキシ塩化リンなどとの反応によつて得られるい
わゆるヴィルスマイヤー試薬などが挙げられる。

この反応は、また無機塩基又は有機塩基の存在
下に行つてもよく、このような塩基の例としては、
炭酸水素アルカリ金属（たとえば炭酸水素ナトリ
ウム、炭酸水素カリウムなど）、炭酸アルカリ金
属（たとえば炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなど
）、炭酸アルカリ土類金属（たとえば炭酸カルシ
ウムなど）、トリ（低級）アルキルアミン（たと

例えばトリメチルアミン、トリエチルアミンなど)、
ピリジン、N-(低級)アルキルモルホリン、N,
N-ジ(低級)アルキルベンジルアミンなどが挙げられる。

反応温度は特に限定されず、反応は通常、冷却
下ないし加温下に行われる。

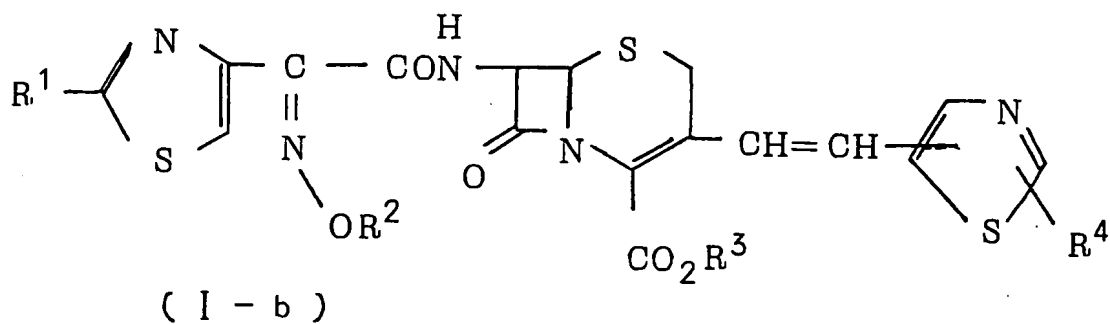
なお、以上の反応で得られた本発明の化合物(II)
において、必要であれば、常法に従い、カルボキ
シル保護基及び／又はアミノ保護基の除去、ある
いはカルボキシル基の代謝上不安定な無毒性エス
テル基への変換を行つてもよい。カルボキシル保
護基及び／又はアミノ保護基の除去の方法は脱離
される保護基の種類により適宜選択される。アミ
ノ保護基の脱離反応には加水分解、還元及び保護
基がアシル基である化合物に対してはイミノハロ
ゲン化剤、次いでイミノエーテル化剤を作用させ
た後、必要に応じて加水分解する方法等の慣用さ
れる任意の方法を適用できる。酸を用いた加水分
解の方法は一般的な方法の一つであり、たとえば
アルコキシカルボニル基、ホルミル基、トリチル

基等の基の脱離に適用される。また使用される酸としては、ギ酸、トリフルオル酢酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸等の有機および無機の酸、好ましくは後処理の容易なギ酸、トリフルオル酢酸、塩酸等がアミノ保護基の種類に応じて適宜選択される。反応は無溶媒下又は水、親水性有機溶媒もしくはそれらの混合溶媒の存在下のいずれでも行うことができる。またトリフルオル酢酸を用いる場合はアニソールの存在下に反応を行つてもよい。カルボキシル保護基の脱離反応には加水分解、還元等慣用される任意の方法を適用できる。酸を用いた加水分解は一般的方法の一つであり、たとえばシリル基、ジフェニルメチル基等の基の脱離に適用される。又代謝上不安定なエステル化の方法はそれ自体公知の慣用される方法、たとえばカルボン酸の金属塩とピバロイルオキシメチルハライド等の相当するアルキルハライド等を溶媒中で反応させる方法である。

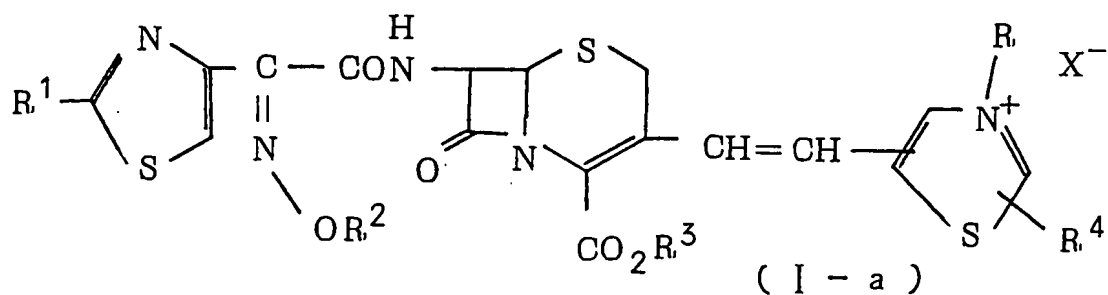
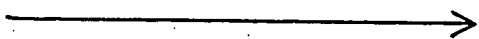
方法 2

置換基 A が 3 - 低級アルキルチアゾリオ基であ

る本発明の化合物（I - a）は、上述した方法 / によつても製造できるが、次に述べる方法によつても製造することができる。すなわち化合物（I - a）は、次式（I - b）（式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は前記と同意義であり、 R^4 は低級アルキル基を示す）に一般式 RX で示される低級アルキル化剤（ R は低級アルキル基）を反応させることにより製造できる。



低級アルキル化剤 (RX)



このアルキル化反応に使用される低級アルキル化剤は常用のアルキル化剤であつてもよく、そのようなアルキル化剤として、モノ（またはジ）低級アルキル硫酸塩（たとえば硫酸ジメチル等）、低級アルキル低級アルカンスルホン酸塩（たとえばメチルメタンスルホン酸塩等）、ハロ（低級）アルカン（たとえばブロモメタン、ヨードメタン、ヨードエタン等）、等が挙げられる。

酸の低級アルキルエステルが低級アルキル化剤として使用される場合は、反応は通常ベンゼン、トルエン、ジクロルエタン、ジクロルメタン、クロロホルム、水、アセトン、テトラヒドロフラン、エタノール、エーテル、ジメチルホルムアミド等の溶媒もしくは反応に悪影響を与えない他の溶媒中で行われる。

この反応は好ましくは前記の無機塩基または有機塩基等の塩基の存在下で行われる。

反応温度は特に限定されず、反応は通常冷却下ないしは溶媒の沸点付近まで加熱して行われる。

得られた化合物（I - a）において、必要であ

れば、前述した方法を用いてカルボキシル保護基及び／又はアミノ保護基の除去あるいはカルボキシル基の代謝上不安定な無毒性エステル基への変換を行つてもよい。

目的化合物(I)の医薬として許容される塩の適当な例は通常の新毒性の塩であり、そのような塩としてはアルカリ金属塩(たとえばナトリウム塩、カリウム塩など)及びアルカリ土類金属塩(たとえばカルシウム塩、マグネシウム塩など)のような金属塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩(たとえばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N' -ジベンジルエチレンジアミン塩など)、有機酸との塩(たとえば酢酸塩、トリフルオル酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ギ酸塩、トルエンスルホン酸塩など)、無機酸との塩(たとえば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩など)又はアミノ酸との塩(たとえばアルギニン塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩など)な

どが含まれる。

本発明化合物はいずれも新規化合物であり、そのうちいくつかの化合物の最小発育阻止濃度は第1表に示したとおりである（寒天希釈法によつて測定した）。この結果、試験した化合物はいずれも広範囲かつ強力な抗菌活性を有しており、本発明の化合物は医薬として有用である。

第 1 表

被 検 菌	最小発育阻止濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)						
	実施例	"	"	"	"	"	"
	10	11	12	13	14	15	16
	の化合物	"	"	"	"	"	"
スタフィロコツカス アウレウス 209P JC-1 (<i>Staphylococcus aureus</i>)	0.20	0.78	0.39	6.25	0.20	0.78	3.13
スタフィロコツカス アウレウス スミス (<i>Staphylococcus aureus</i> Smith)	0.39	0.78	0.78	6.25	0.39	0.78	3.13
エシエリヒア コリ NIHJ JC-2 (<i>Escherichia coli</i>)	0.39	3.13	3.13	6.25	3.13	0.10	0.39
クレブジエラ ニューモニエ PCI 602 (<i>Klebsiella pneumoniae</i>)	0.39	3.13	1.56	3.13	3.13	0.10	0.20
プロテウス ミラビリス GN 79 (<i>Proteus mirabilis</i>)	0.39	0.78	0.78	1.25	0.20	0.78	0.05
プロテウス プルガリス GN 76 (<i>Proteus vulgaris</i>)	0.20	0.78	0.39	3.13	0.20	0.39	≤ 0.025
プロテウス レットゲリ GN 624 (<i>Proteus rettgeri</i>)	3.13	3.13	3.13	3.13	1.56	0.39	1.56
サルモネラ チフィムリウム LT-2 (<i>Salmonella typhimurium</i>)	0.39	6.25	1.56	6.25	3.13	0.10	0.10
セラチア マルセセンス № 1 (<i>Serratia marcescens</i>)	0.39	1.56	1.56	6.25	1.56	0.10	0.05
シュードモナス エルギノーサ MB 3833 (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	25	>50	>50	>50	>50	>50	1.25

本発明の目的化合物(I)又はその医薬として許容される塩又はエステルを治療の目的で投与するにあつては、上記化合物を有効成分として含有し、経口投与、非経口投与又は外用に適した有機又は無機、固体又は液体の賦形剤などの医薬として許容される担体と混合した慣用の製剤の形で投与できる。このような製剤としては、カプセル、錠剤、糖衣錠、軟膏、坐剤、溶液、懸濁液、乳剤などが挙げられる。

さらに必要により前記製剤に補助剤、安定剤、湿潤剤又は乳化剤、緩衝液その他の通常使用される添加剤を含有させることができる。

実施例

つぎに本発明化合物の製造を実施例により説明する。また原料化合物の製造を参考例として示す。

参考例 1

(1) ベンズヒドリル 7 - (フェノキシアセト
アミド) - 3 - (トリフェニルホスホランジイル
メチル) - 3 - セフエム - 4 - カルボキシレート
(1.55 g) と 4 - メチルチアゾール - 5 - カー

ポアルデヒド (0.305 g) の塩化メチレン (20 ml) 溶液に、室温にて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 ml) を加え、同温にて 17 時間攪拌する。反応液を静置分液し、水層を塩化メチレン (20 ml) で洗浄し、洗液を先に分液した有機層に合わせ、無水硫酸マグネシウム上で乾燥する。減圧下で濃縮後、和光ゲル C-300 (40 g) を用いたフラツシユカラムクロマトグラフィー (溶出液 = ベンゼン : 酢酸エチル = 5 : 1) にて分離精製してベンズヒドリル 7 - (フェノキシアセトアミド) - 3 - [2 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ビニル] - 3 - セフエム - 4 - カルボキシレート 0.741 g を得た。

N M R δ 値 (CDCl₃) : 2.34 (3 H, s)、3.24 (1 H, d, J = 18 Hz)、3.48 (1 H, d, J = 18 Hz)、4.55 (2 H, s)、5.12 (1 H, d, J = 5 Hz)、5.95 (1 H, dd, J = 5 Hz, 9 Hz)、6.25 (1 H, d, J = 12 Hz)、6.49 (1 H, d, J = 12 Hz)、6.8 ~ 7.5 (16 H, m)、8.56 (1 H, s)。

(2) ベンズヒドリル 7 - (フェノキシアセトアミド) - 3 - [2 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ビニル] - 3 - セフエム - 4 - カルボキシレート 0.725 g のアニソール (2 ml) 溶液に、氷冷下トリフルオロ酢酸 (7 ml) を加え、同温度にて 1 時間攪拌する。反応液を減圧下で濃縮後、イソプロピルエーテルを加え固体とし、粉碎後、イソプロピルエーテルにて洗浄後、固形物を濾取し、減圧乾燥して 7 - (フェノキシアセトアミド) - 3 - [2 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ビニル] - 3 - セフエム - 4 - カルボン酸 0.512 g を得た。

N M R δ 値 (CDCl_3) ; 2.38 (3 H , s) , 3.19 (1 H , d , $J = 18 \text{ Hz}$) , 3.46 (1 H , d , $J = 18 \text{ Hz}$) , 4.55 (2 H , s) , 5.09 (1 H , d , $J = 5 \text{ Hz}$) , 5.91 (1 H , d , $J = 5 \text{ Hz}$) , 6.44 (1 H , d , $J = 12 \text{ Hz}$) , 6.57 (1 H , d , $J = 12 \text{ Hz}$) , 6.8 ~ 7.6 (6 H , m) , 8.79 (1 H , s) 。

(3) 7 - (フェノキシアセトアミド) - 3 - [2 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ビニル]

- 3 - セフエム - 4 - カルボン酸 (0.490 g) の酢酸エチル (5 ml) 溶液に、室温にて 2 - エチルヘキサン酸ナトリウム (0.300 g) を加え、30 分間攪拌し、生じた沈殿を濾取し、酢酸エチル : イソプロピルエーテルの 1 : 1 混合液にて洗浄する。得られたナトリウム塩を氷冷下ジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解する。これに予めピバリン酸クロルメチル (0.450 g) とヨウ化ナトリウム (0.450 g) とから調製したピバリン酸ヨードメチルのジメチルホルムアミド (3 ml) 溶液を加え、同温度で 1 時間攪拌する。反応液に酢酸エチル (50 ml) を加え、氷水 (30 ml) で 3 回洗浄する。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣を和光ゲル C - 300 (20 g) を用いたフラツシユカラムクロマトグラフィー (溶出液 : ベンゼン : 酢酸エチル = 5 : 1) にて精製してピバロイルオキシメチル 7 - (フェノキシアセトアミド) - 3 - [2 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ビニル] - 3 - セフエム - 4 - カルボキシレート 0.405 g を得た。

N M R δ 値 (CDC ℓ_3) : 1.15 (9 H, s), 2.45 (3 H, s), 3.17 (1 H, d, $J = 18$ Hz), 3.50 (1 H, d, $J = 18$ Hz), 4.57 (2 H, s), 5.12 (1 H, d, $J = 5$ Hz), 5.77 (1 H, d, $J = 5$ Hz), 5.84 (1 H, d, $J = 5$ Hz), 5.95 (1 H, dd, $J = 5$ Hz, 9 Hz), 6.35 (1 H, d, $J = 12$ Hz), 6.64 (1 H, d, $J = 12$ Hz), 6.8 ~ 7.5 (6 H, m), 8.62 (1 H, s)。

(4) ピバロイルオキシメチル 7 - (フェノキシアセトアミド) - 3 - [2 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ビニル] - 3 - セフエム - 4 - カルボキシレート 0.303 g の塩化メチレン (3 ml) 溶液を、 -30°C にて、五塩化リン 0.331 g とピリジン 0.43 g との塩化メチレン溶液 (10 ml) に加える。反応液を氷冷下で 3 時間攪拌後、 -30°C に冷却したメタノール (20 ml) 中に加え、室温にて 30 分攪拌する。次いで氷冷下の飽和食塩水 (50 ml) 及び塩化メチレン (50 ml) 中に加え、同温度にて 1 時間攪拌する。有機層を分離し、水層を塩化メチレン (20 ml) で抽出して有機層に合せ

る。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗淨し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥後、減圧下に5 mlまで濃縮する。塩化メチレン50 mlを加え、再び5 mlまで濃縮する。ピバロイルオキシメチル7-アミノ-3-[2-(4-メチルチアゾール-5-イル)ビニル]-3-セフエム-4-カルボキシレートを塩化メチレン溶液として得た。

実施例 /

参考例 / で得られたピバロイルオキシメチル7-アミノ-3-[2-(4-メチルチアゾール-5-イル)ビニル]-3-セフエム-4-カルボキシレートの塩化メチレン溶液(5 ml)に2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノ酢酸(シン異性体)0.235 g及び塩化メチレン5 mlを加える。-20℃にてピリジン0.17 mlを加え、次いでオキシ塩化リン0.07 mlを滴下する。反応液を0℃にて10分間攪拌後、氷水(50 ml)及び酢酸エチル(50 ml)中に加え攪拌後、有機層を分離する。有機層を氷水及び氷冷の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗淨する。無

水硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧下濃縮し、和光ゲルC-300(20g)を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶出液:ベンゼン:酢酸エチル=5:1)により単離精製してピバロイルオキシメチル 7-[2-メトキシイミノ-2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)アセトアミド]-3-[2-(4-メチルチアゾール-5-イル)ビニル]-3-セフェム-4-カルボキシレート(シン異性体)0.184gを得た。

NMR δ 値 (CDCl₃): 1.13 (9H, s), 2.43 (3H, s), 3.26 (1H, d, J=18 Hz), 3.57 (1H, d, J=18 Hz), 4.04 (3H, s), 5.13 (1H, d, J=5 Hz), 5.76 (1H, d, J=5 Hz), 5.82 (1H, d, J=5 Hz), 5.95 (1H, dd, J=5 Hz, 9 Hz), 6.34 (1H, d, J=12 Hz), 6.64 (1H, d, J=12 Hz), 6.70 (1H, s), 6.90 (1H, d, J=9 Hz), 7.00 (1H, broad s), 7.1 ~ 7.5 (25H, m), 8.59 (1H, s)。

実施例 2

ピバロイルオキシメチル 7-〔2-メトキシ
イミノ-2-(2-トリチルアミノチアゾール-
4-イル)アセトアミド〕-3-〔2-(4-メ
チルチアゾール-5-イル)ビニル〕-3-セフ
エム-4-カルボキシレート (シン異性体)

0.160 g のアニソール (0.5 ml) 溶液に、氷冷下
トリフルオロ酢酸 (1.5 ml) を加え、同温度にて
30 分間攪拌する。反応液にイソプロピルエーテ
ル (30 ml) を加え、析出した粉末を濾取し、イソ
プロピルエーテルにて洗浄する。酢酸エチル (20
ml) に溶解し、氷冷した飽和炭酸水素ナトリウム
水溶液 (10 ml) にて洗浄する。有機層を無水硫酸
ナトリウム上で乾燥後、減圧下に濃縮し、ピバロ
イルオキシメチル 7-〔2-メトキシイミノ-
2-(2-アミノチアゾール-4-イル)アセト
アミド〕-3-〔2-(4-メチルチアゾール-
5-イル)ビニル〕-3-セフエム-4-カルボ
キシレート (シン異性体) 0.083 g を得た。

N M R δ 値 (CDCl₃) ; 1.14 (9 H, s), 2.44
(3 H, s), 3.30 (1 H, d, J = 18 Hz), 3.47 (1 H,

d, $J = 18 \text{ Hz}$), 4.04 (3H, s), 5.17 (1H, d, $J = 5 \text{ Hz}$), 5.27 (2H, b), 5.77 (1H, d, $J = 5 \text{ Hz}$), 5.82 (1H, d, $J = 5 \text{ Hz}$), 6.03 (1H, dd $J = 5 \text{ Hz}, 9 \text{ Hz}$), 6.35 (1H, d, $J = 12 \text{ Hz}$), 6.64 (1H, d, $J = 12 \text{ Hz}$), 6.88 (1H, s), 7.35 (1H, d, $J = 9 \text{ Hz}$), 8.59 (1H, s)。

実施例 3

ベンズヒドリル 7-アミノ-3-[2-(4-メチルチアゾール-5-イル)ビニル]-3-セフエム-4-カルボキシレート (0.223 g) と 2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノ酢酸 (0.252 g) より、実施例 1 と同様にして、ベンズヒドリル 7-[2-メトキシイミノ-2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)アセトアミド]-3-[2-(4-メチルチアゾール-5-イル)ビニル]-3-セフエム-4-カルボキシレート (シン異性体) 0.215 g を得た。

NMR δ 値 (CDCl₃) : 2.35 (3H, s), 3.25 (1H, d, $J = 18 \text{ Hz}$), 3.45 (1H, d, $J = 18 \text{ Hz}$),

4.05 (3H, s), 5.14 (1H, d, $J = 5$ Hz),
 5.98 (1H, dd, $J = 5$ Hz, 9 Hz), 6.27 (1H, d,
 $J = 12$ Hz), 6.45 (1H, d, $J = 12$ Hz), 6.72 (
 1H, s), 6.88 (1H, s), 6.99 (1H, broad s),
 7.10 ~ 7.5 (26H, m), 8.54 (1H, s)。

実施例 4 ~ 8

下記化合物を実施例 1 と同様の方法によつて製造した。

実施例 4

ベンズヒドリル 7 - [2 - メトキシイミノ -
 2 - (2 - トリチルアミノチアゾール - 4 - イル)
) アセトアミド] - 3 - (2 - フェニルビニル)
 - 3 - セフエム - 4 - カルボキシレート (シン異
 性体)。収率 68 % ;

NMR δ 値 (CDCl_3) : 3.25 (2H, broad s)
), 4.04 (3H, s), 5.05 (1H, d, $J = 5$ Hz),
 5.91 (1H, d, $J = 5$ Hz), 6.48 (1H, d, $J = 12$
 Hz), 6.60 (1H, d, $J = 12$ Hz), 6.74 (1H, s),
 6.95 (1H, s), 7.0 ~ 7.5 (32H, m)。

実施例 5

ベンズヒドリル 7 - [2 - メトキシイミノ -
2 - (2 - トリチルアミノチアゾール - 4 - イル
) アセトアミド] - 3 - [2 - (2 - フリル) ビ
ニル] - 3 - セフエム - 4 - カルボキシレート (シン異性体) 。収率 6.2 % ;

N M R δ 値 (CDC ℓ_3) ; 3.50 (2 H , broad s) ,
4.07 (3 H , s) , 5.11 (1 H , d , J = 5 Hz) , 5.91
(1 H , dd , J = 5 Hz , 9 Hz) , 6.1 ~ 6.4 (4 H , m) ,
6.76 (1 H , s) , 6.88 (1 H , s) , 7.00 (1 H ,
broad s) 7.1 ~ 7.6 (27 H , m) 。

実施例 6

ベンズヒドリル 7 - [2 - メトキシイミノ -
2 - (2 - トリチルアミノチアゾール - 4 - イル
) アセトアミド] - 3 - [2 - (5 - ニトロ - 2
 - フリル) ビニル] - 3 - セフエム - 4 - カルボ
キシレート (シン異性体) 。収率 7.5 % ;

N M R δ 値 (CDC ℓ_3) ; 3.40 (1 H , d , J = 18
Hz) , 3.63 (1 H , d , J = 18 Hz) , 4.10 (3 H , s) ,
5.32 (1 H , d , J = 5 Hz) , 6.05 (1 H , dd , J = 5
Hz , 9 Hz) , 6.19 (1 H , d , J = 12 Hz) , 6.31 (

/ H , d , J = 4 Hz) , 6.53 (/ H , d , J = 12 Hz) ,
 6.78 (/ H , s) , 6.86 (/ H , s) , 7.00 (/ H , b--
 road s) , 7.13 (/ H , d , J = 4 Hz) , 7.15 ~ 7.5 (26 H , m) 。

実施例 7

ベンズヒドリル 7 - [2 - メトキシイミノ -
 2 - (2 - トリチルアミノチアゾール - 4 - イル)
) アセトアミド] - 3 - [2 - (2 - フルオロフ
 エニル) ビニル] - 3 - セフェム - 4 - カルボキ
 シレート (シン異性体) 。 収率 71 % ；

N M R δ 値 (CDCl₃) : 3.23 (2 H , broad s) ,
 4.02 (3 H , s) , 5.03 (/ H , d , J = 5 Hz) , 5.9 /
 (/ H , d d , J = 5 Hz , 9 Hz) , 6.57 (/ H , d ; J =
 12 Hz) , 6.63 (/ H , d , J = 12 Hz) , 6.72 (/ H ,
 s) , 6.93 (/ H , s) , 6.95 ~ 7.5 (3 / H , m) 。

実施例 8

ベンズヒドリル 7 - [2 - t - ブトキシカル
 ボニルメトキシイミノ - 2 - (2 - トリチルアミ
 ノチアゾール - 4 - イル) アセトアミド] - 3 -
 [2 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ビニ

ル〕 - 3 - セフエム - 4 - カルボキシレート (シン異性体) 。 収率 8 / % ;

N M R δ 値 (CDC ℓ_3) ; 1.43 (9 H , s) , 2.36 (3 H , s) , 3.25 (1 H , d , J = 18 Hz) , 3.55 (1 H , d , J = 18 Hz) , 4.75 (2 H , s) , 5.14 (1 H , d , J = 5 Hz) , 5.94 (1 H , d d , J = 5 Hz , 9 Hz) , 6.27 (1 H , d , J = 12 Hz) , 6.45 (1 H , d , J = 12 Hz) , 6.80 (1 H , s) , 6.86 (1 H , s) , 6.99 (1 H , broad s) , 7.1 ~ 7.5 (25 H , m) , 8.53 (1 H , s) , 8.56 (1 H , d , J = 9 Hz) 。

実施例 9

ベンズヒドリル 7 - [2 - メトキシイミノ -
 2 - (2 - トリチルアミノチアゾール - 4 - イル)
 アセトアミド] - 3 - [2 - (4 - メチルチアゾ
 ール - 5 - イル) ビニル] - 3 - セフエム - 4 -
 カルボキシレート 0.164 mg のベンゼン (5 ml)
 溶液に、室温にてヨウ化メチル / ml を加え、7 日
 間攪拌する。生じた沈殿を濾取し、ベンゼンにて
 洗浄し、減圧下乾燥してベンズヒドリル 7 - [
 2 - メトキシイミノ - 2 - (2 - トリチルアミノ
 チアゾール - 4 - イル) アセトアシド] - 3 - [
 2 - (3 , 4 - ジメチル - 5 - チアゾリオ) ビニ
 ル] - 3 - セフエム - 4 - カルボキシレート・ヨ
 ージド (シン異性体) 0.122 mg を得た。

N M R δ 値 (CDCl₃) ; 2.30 (3 H , s),
 3.32 (1 H , d , J = 18 Hz) , 3.65 (1 H ,
 d , J = 18 Hz) , 4.02 (3 H , s) , 4.06
 (3 H , s) , 5.42 (1 H , d , J = 5 Hz) ,
 5.92 (1 H , dd , J = 5 Hz , 9 Hz) , 6.29
 (1 H , d , J = 12 Hz) , 6.56 (1 H , d ,

$J = 12 \text{ Hz}$), 6.64 (1 H, s), 6.89 (1 H, s), $7.0 \sim 7.5$ (27 H, m), 10.19 (1 H, s)。

実施例 10

ベンズヒドリル 7 - [2 - メトキシイミノ - 2 - (2 - トリチルアミノチアゾール - 4 - イル) アセトアミド] - 3 - [2 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ビニル] - 3 - セフエム - 4 - カルボキシレート 0.119 のアニソール 0.33 ml 溶液に、氷冷下トリフルオロ酢酸 1.1 ml を加え、同温度にて 1 時間攪拌する。反応液にイソプロピルエーテル 30 ml を加え、生じた沈殿をろ取し、イソプロピルエーテルにて洗浄する。減圧下乾燥し、7 - [2 - メトキシイミノ - 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) アセトアミド] - 3 - [2 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ビニル] - 3 - セフエム - 4 - カルボン酸・トリフルオロ酢酸塩 (シン異性体) 0.0679 を得た。

NMR δ 値 (CD_3SOCD_3) ; 2.44 (3 H, s), 3.39 (1 H, d , $J = 18 \text{ Hz}$), 3.46

(/ H , d , J = 18 Hz) , 3.84 (/ H , s) ,
 5.22 (/ H , d , J = 5 Hz) , 5.80 (/ H ,
 d d , J = 5 Hz , 9 Hz) , 6.36 (/ H , d ,
 J = 12 Hz) , 6.67 (/ H , d , J = 12 Hz) ,
 6.76 (/ H , s) , 8.90 (/ H , s) , 9.63
 (/ H , d , J = 9 Hz) 。

実施例 11 ~ 16

下記化合物を実施例 10 と同様の方法によつて製造した。

ただし、ナトリウム塩とあるものは（実施例 12 , 実施例 13 ）得られたトリフルオロ酢酸塩を 2 当量の炭酸水素ナトリウム水溶液に溶解後、ダイヤイオン HP 20 レジン（100 倍容）にて精製し、凍結乾燥したものである。（レジン溶出液：水，20% アセトン水）

実施例 11

7 - [2 - メトキシイミノ - 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) アセトアミド] - 3 - (2 - フェニルビニル) - 3 - セフエム - 4 - カルボン酸・トリフルオロ酢酸塩（シン実性体）。収

率 79 % ;

N M R δ 値 (CD_3SOCD_3) ; 3.17 (1 H , d , $J = 18 \text{ Hz}$) , 3.42 (1 H , d , $J = 18 \text{ Hz}$) , 3.82 (3 H , s) , 5.20 (1 H , d , $J = 5 \text{ Hz}$) , 5.76 (1 H , dd , $J = 5 \text{ Hz} , 9 \text{ Hz}$) , 6.52 (1 H , d , $J = 12 \text{ Hz}$) , 6.58 (1 H , d , $J = 12 \text{ Hz}$) , 6.73 (1 H , s) , 7.1 - 7.5 (5 H , m) , 9.57 (1 H , d , $J = 9 \text{ Hz}$) 。

実施例 12

7 - [2 - メトキシイミノ - 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) アセトアミド] - 3 - [2 - (2 - フリル) ビニル] - 3 - セフエム - 4 - カルボン酸・ナトリウム塩 (シン異性体) 。 収率 13 % ;

N M R δ 値 (D_2O) ; 3.51 (1 H , d , $J = 18 \text{ Hz}$) , 3.72 (1 H , d , $J = 18 \text{ Hz}$) , 4.03 (3 H , s) , 5.39 (1 H , d , $J = 5 \text{ Hz}$) , 5.86 (1 H , d , $J = 5 \text{ Hz}$) , 6.22 (1 H , d , $J = 12 \text{ Hz}$) , 6.44 (1 H , d , J

= 1.2 Hz), 6.4 - 6.6 (2 H, m), 7.07 (1 H, s), 7.54 (1 H, d, J = 2 Hz)。

実施例 13

7 - [2 - メトキシイミノ - 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) アセトアミド] - 3 - [2 - (5 - ニトロ - 2 - フリル) ビニル] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸・ナトリウム塩 (シン異性体)。収率 53 % ;

NMR δ 値 (D₂O); 3.75 (1 H, d, J = 1.8 Hz), 3.82 (1 H, d, J = 1.8 Hz), 4.03 (3 H, s), 5.34 (1 H, d, J = 5 Hz), 5.88 (1 H, d, J = 5 Hz), 6.76 (1 H, d, J = 1.5 Hz), 6.79 (1 H, d, J = 4 Hz), 7.05 (1 H, s), 7.46 (1 H, d, J = 1.5 Hz), 7.60 (1 H, d, J = 4 Hz)。

実施例 14

7 - [2 - メトキシイミノ - 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) アセトアミド] - 3 - [2 - (2 - フルオロフェニル) ビニル] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸・トリフルオロ酢酸 (シ

ン異性体)。収率 84 % ;

N M R δ 値 (CD_3SOCD_3) ; 3.12 (1 H , d , $J = 18 \text{ Hz}$) , 3.33 (1 H , d , $J = 18 \text{ Hz}$) , 3.77 (3 H , s) , 5.07 (1 H , d , $J = 5 \text{ Hz}$) , 5.65 (1 H , dd , $J = 5 \text{ Hz}$, 9 Hz) , 6.47 (2 H , s) , 6.63 (1 H , s) , 6.9 - 7.5 (4 H , m) , 9.42 (1 H , d , $J = 9 \text{ Hz}$) 。

実施例 15

7 - [2 - メトキシイミノ - 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) アセトアミド] - 3 - [2 - (3 , 4 - ジメチル - 5 - チアゾリオ) ビニル] - 3 - セフエム - 4 - カルボン酸・ジトリフルオロ酢酸塩 (シン異性体) 。収率 73 % ;

N M R δ 値 (CD_3SOCD_3) ; 2.42 (3 H , s) , 3.37 (1 H , d , $J = 18 \text{ Hz}$) , 3.52 (1 H , d , $J = 18 \text{ Hz}$) , 3.82 (3 H , s) , 4.04 (3 H , s) , 5.24 (d , $J = 5 \text{ Hz}$) , 5.80 (1 H , dd , $J = 5 \text{ Hz}$, 9 Hz) , 6.72 (3 H , s) , 9.56 (1 H , d , $J = 9 \text{ Hz}$) ,

1 0.2 5 (1 H , s)

実施例 1 6

7 - [2 - カルボキシメトキシイミノ - 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) アセトアミド]
- 3 - [2 - (4 - メチルチアゾール) ビニル]
- 3 - セフエム - 4 - カルボン酸 ・ トリフルオロ
酢酸塩 (シン異性体) 。 収率 5 8 % ;

N M R δ 値 (CD_3SOCD_3) ; 2.3 7 (3 H ,
s) , 3.3 6 (1 H , d , $J = 18 \text{ Hz}$) , 3.5 1
(1 H , d , $J = 18 \text{ Hz}$) , 4.6 2 (2 H , s) ,
5.2 7 (1 H , d , $J = 5 \text{ Hz}$) , 5.8 7 (1 H ,
d d , $J = 5 \text{ Hz}$, 9 Hz) , 6.3 7 (1 H , d , J
 $= 12 \text{ Hz}$) , 6.8 3 (1 H , s) , 8.9 3 (1 H
, s) , 9.6 2 (1 H , d , $J = 9 \text{ Hz}$) 。